

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1900-1901. — N° 177

Contribution à l'Étude

DU

Tétranitrate d'Érythrol

MÉDICAMENT VASO-DILATATEUR

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 juillet 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MARC OZANON

Né à Bourg (Ain), le 25 juin 1875



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE ET C^{ie}

Ancienne Maison A. Waltener

14, rue Belle-Cordière, 14

1901

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1900-1901. — N° 177

Contribution à l'Étude

DU

Tétranitrate d'Érythrol

MÉDICAMENT VASO-DILATATEUR

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 juillet 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MARC OZANON

Né à Bourg (Ain), le 25 juin 1875



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE ET C^{ie}

Ancienne Maison A. Waltener

14, rue Belle-Cordière, 14

1901

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET DOYEN.
LACASSAGNE. ASSESSEUR.
CROLAS. QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.		X.
Clinique des Maladies mentales.		FOCHIER.
Physique médicale.		GAYET.
Chimie médicale et pharmaceutique.		GAILLETON.
Chimie organique et Toxicologie.		PIERRET.
Matière médicale et Botanique.		MONOYER.
Parasitologie.		HUGOUNENQ.
Anatomie.		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.		FLORENCE.
Physiologie.		LORTET.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie externe.		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		MORAT.
Anatomie pathologique.		TEISSIER.
Médecine opératoire.		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée.		MAYET.
Médecine légale.		TRIPPIER.
Hygiène.		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique.		ARLOING.
Pharmacologie.		LACASSAGNE.
		COURMONT.
		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. M. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants.	MM. WEILL,	agréé
Maladies des voies urinaires.	CHANDELUX,	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS,	—
Accouchements.	POLLOSSON (A.),	—
Propédeutique médicale.	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale.	GANGOLPHE,	—
Botanique.	BEAUVISAGE,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	CONDAMIN.	VALLAS.	PAVOT.
ROQUE.	DEVIC.	SIRAUD.	NOVÉ-JOSSERAND.
ROUX.	COLLET.	DURAND.	BERARD.
POLLOSSON (A.)	BOYER.	DOYON.	SAMBUC.
ROCHET.	BARRAL.	PIC.	BORDIER.
ROLLET.	MOREAU.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, Président ; M. ROUX, Assesseur
MM. BARRAL et SAMBUC, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

ALBERT OZANON

ÉTUDIANT EN MÉDECINE

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MON FRÈRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

M. le professeur Soulier a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Nous le remercions bien vivement d'un tel honneur, ainsi que des renseignements et des conseils précieux qu'il a bien voulu nous donner à ce sujet.

M. Lyonnet, médecin des hôpitaux, a droit également à toute notre reconnaissance. Il nous a inspiré le sujet de ce travail et c'est à son inaltérable et bienveillante obligeance que nous devons d'avoir pu le mener à bien.

M. R. Boulud, chef de travaux au laboratoire de M. le professeur Lépine, s'est occupé, avec sa grande compétence, de la partie chimique; notre ami, M. Desgouttes, interne des Hôpitaux, s'est empressé, à plusieurs reprises, de faciliter notre tâche rendue difficile par notre éloignement de Lyon. Qu'ils me permettent tous deux de les remercier de leur aimable concours.

INTRODUCTION

La médication vaso-dilatatrice est de pratique courante depuis longtemps, mais les moyens que la thérapeutique met à sa disposition sont peu nombreux. Encore ne répondent-ils pas tous aux desiderata que les praticiens sont appelés à formuler dans la cure de certaines affections.

En effet, si les iodures ont fait, depuis, leurs preuves et remplissent parfaitement les indications particulières de leur emploi, il n'en est pas de même des nitrites. De ces derniers, en effet, deux, seulement habituellement sont employés : le nitrite d'amyle et la nitro-glycérine. Le nitrite d'amyle répond convenablement à l'indication d'agir rapidement et d'une façon transitoire. Mais la nitro-glycérine, dont l'indication est d'agir d'une façon plus durable,

pour parer à des accidents moins aigus, ne répond que très insuffisamment au but que se propose son emploi : son action est trop fugitive ; il faut renouveler fréquemment les doses, pratique dangereuse si l'on a égard à sa toxicité considérable.

Certains auteurs ont cherché alors à produire, dans ce même groupe des nitrites des médicaments d'une tolérance plus parfaite, répondant aux mêmes indications que la trinitrine et dont la durée d'action efficace soit plus prolongée.

Ces recherches se sont surtout faites en Angleterre et en Allemagne. Elles ont abouti à la production d'un certain nombre de remèdes nouveaux, mais dont la plupart n'ont connu qu'une courte fortune. Les uns, comme le nitrite de sodium (Mathew Hay), sont infidèles et dangereux ; d'autres, les éthers nitriques de la série grasse (Leech), provoquent de l'intolérance ; le chlorhydrate d'hydroxylamine (Lauder Brunton) n'est pas supporté par l'estomac. Bradbury (de Cambridge), en revanche, semble avoir mieux réussi : il a étudié les nitrates d'alcool et, parmi ceux-ci, en préconise deux surtout : l'hexanitate de mannitol et le tétranitate d'érythrol, qui méritent une attention toute particulière. Il trouve que leur action, moins marquée que celle de la trinitrine, est plus durable et que leur emploi ne provoque que rarement de l'intolérance.

La pénurie des moyens d'action de la médication vaso-dilatatrice nous a engagé à étudier plus particulièrement ce dernier médicament, qui semble appelé à un certain avenir.

Nous n'avons pas la prétention de le présenter comme un remède jusqu'alors inconnu. M. Huchard, après les auteurs anglais, l'emploie depuis trois ou quatre ans. Toutefois, il n'a pas encore droit de cité dans nos traités de thérapeutique. C'est pourquoi nous avons jugé intéressant d'étudier la question de la médication vaso-dilatatrice et de tenter d'établir plus particulièrement quelle place ce nouveau remède a le droit d'occuper parmi les moyens qu'elle emploie.

Ces considérations ont également inspiré l'économie de notre travail. Après avoir rapidement exposé les indications de la médication vaso-dilatatrice et par quels moyens on arrive à les remplir, nous passons en revue les nitrites connus, expérimentés et employés jusqu'à ce jour. Dans un troisième chapitre, nous abordons l'étude du tétranitrate d'érythrol au point de vue chimique. Nous en consacrons un quatrième à son action physiologique, un cinquième à l'exposé de ses indications et de ses contre-indications. Un dernier chapitre est consacré à l'emploi thérapeutique, à quelques considérations sur les résultats cliniques, enfin aux dosages et au mode d'emploi.

CHAPITRE PREMIER

De la médication vaso-dilatatrice en général.

La médication vaso-dilatatrice trouve ses indications dans un certain nombre d'affections caractérisées par de l'hypertension artérielle.

Pour bien saisir par quel mécanisme cette médication est hypotensive, il importe d'exposer, avant tout, ce que c'est que l'hypertension, quels sont les accidents auxquels elle expose, à quelles causes elle est due et quels sont ses facteurs physiologiques. C'est ainsi que nous pourrons établir dans quels cas particuliers la médication hypotensive est appelée à être vaso-dilatatrice.

La tension normale du sang, dans le système circulatoire, relève de deux facteurs : l'impulsion du

cœur et la résistance des artères à l'écoulement du sang, par suite de la diminution progressive du calibre des vaisseaux (Doyon).

L'hypertension peut être définie : l'exagération de la pression de la masse sanguine contre les parois vasculaires.

Cet état d'hypertension peut être permanent ou passager. Dans les deux cas, il importe d'être armé contre lui. L'énumération des accidents dont on peut rendre responsable l'hypertension suffit à démontrer l'incontestable nécessité d'agir énergiquement contre elle.

Les accidents qu'elle provoque peuvent affecter tous les domaines de l'économie. On les constate au niveau du cerveau, des viscères, à la périphérie.

Parmi les accidents cérébraux il faut surtout signaler les phénomènes douloureux : la migraine simple et la migraine ophtalmique. Dans certains cas, cet élément douleur est accompagné d'excitation maniaque plus ou moins durable. Les vertiges, les troubles visuels, la somnolence, les bourdonnements d'oreilles, la paresse de la mémoire et de l'intelligence sont la règle et peuvent présenter des degrés divers d'intensité.

Les viscères thoraciques et abdominaux ne sont pas à l'abri des effets de l'hypertension : les poumons sont particulièrement affectés ; la dyspnée est vive, inquiétante, souvent avec des allures tellement aiguës, que la vie du sujet est en cause. Cette dyspnée peut s'accompagner d'hémoptysies, de congestions intenses. Le rein, de son côté, souffre de l'hy-

pertension; la polyurie n'est pas rare; c'est une polyurie intermittente, mais habituellement modérée.

A la périphérie, certains accidents, témoins de l'hypertension, se manifestent : dans la maladie de Raynaud, par exemple, dans certaines névralgies, la sciatique, etc.

Tels sont les méfaits de l'hypertension. Quels sont les moyens qu'on lui oppose? — L'hypertension est un symptôme commun à nombre d'affections qui aboutissent à cet état spécial du système circulatoire par des voies pathogéniques différentes.

C'est dire que l'hypertension n'est pas toujours fonction des mêmes facteurs, et que les moyens thérapeutiques en usage contre elle devront différer suivant qu'elle reconnaît telle ou telle cause.

Les facteurs invoqués comme agents de l'hypertension sont les mêmes que ceux qui président à l'état normal de la pression sanguine dans le système circulatoire. Ce sont :

La masse sanguine,
L'impulsion cardiaque,
La tonicité des artères.

Ce sont bien les mêmes facteurs, mais troublés ou altérés dans leur fonctionnement réciproque. Lorsque les deux premiers facteurs sont en jeu et agissent par leur exagération, on dit qu'il y a hypertension par vaso-dilatation active. S'il s'agit du dernier, on dit qu'il y a hypertension

par vaso-constriction. On voit combien il serait illogique, dès lors, d'opposer toujours à l'hypertension une thérapeutique uniforme.

Au premier facteur s'adressera une thérapeutique qui se peut résumer en un mot : le régime. Remédier à la pléthore séreuse en restreignant la quantité des boissons est presque le seul article de ce régime. S'agit-il d'accidents imminents ? Il faudra recourir à la saignée. C'est la seule thérapeutique d'urgence, indiquée en pareil cas ; elle a fait ses preuves et a été réhabilitée à juste titre.

Est-ce la trop grande énergie de l'impulsion cardiaque qui est cause de l'hypertension ? C'est aux modérateurs du cœur qu'on s'adressera. La thérapeutique, à cet égard, est convenablement pourvue : les bromures et le chloral sont les remèdes de choix quand il s'agit de remplir cette indication.

Tout autre doit être la ligne de conduite à tenir dans la troisième alternative. Ici, nous avons de l'hypertension par vaso-constriction. C'est la médication vaso-dilatatrice qui doit occuper la plus grande place dans le traitement. La vaso-constriction artérielle existe dans un grand nombre d'affections. On peut tout d'abord avoir affaire à une étroitesse congénitale du système artériel, d'où gêne et surmenage pour le cœur ainsi qu'il arrive dans certains cas de chlorose intense. Dans d'autre cas, la vaso-constriction est sous la dépendance d'une névrose (maladie de Raynaud). Le plus souvent, elle reconnaît pour cause une intoxication générale et constitue le pré-

mier stade de la maladie que cette intoxication suscite à l'appareil circulatoire dans son entier.

L'effet le plus ordinaire des intoxications est d'exercer une influence vaso-constrictive sur les parois artérielles. A ce trouble fonctionnel, succède une altération des parois qui constitue la sclérose. Le cœur est souvent d'ailleurs touché dans sa nutrition propre et réagit, en se surmenant, aux obstacles que lui oppose la vaso-constriction périphérique.

Les accidents qui résultent de cet état peuvent être généraux et permanents, ou, au contraire, transitoires et partiels. Dans un cas comme dans l'autre, la médication vaso-dilatatrice s'impose.

C'est donc à la périphérie que l'on doit agir ; c'est dans le champ d'action du cœur qu'il convient de le protéger et de le soulager. Tout autre conduite serait illogique et imprudente :

Modérer le cœur pour atténuer l'hypertension, dans ce cas, serait le faire faillir à la tâche qui lui incombe d'assurer la circulation. L'excès de son impulsion est ici nécessaire pour triompher de l'obstacle périphérique.

Le traiter par des excitants et des toniques serait également illusoire. Ce serait le conduire à l'épuisement, sans supprimer la cause de son surmenage et des accidents de l'hypertension.

C'est donc à la médication vaso-dilatatrice que revient la charge de soulager indirectement le cœur et d'assurer le bon fonctionnement du système circulatoire.

Les moyens qu'elle a à sa disposition sont de deux

ordres : l'hygiène et le régime, d'une part, les médicaments de l'autre.

L'hygiène et le régime sont les plus sûrs préventifs. Eviter toute nourriture riche en toxines vasoconstrictives ; éviter toute cause d'intoxication exogène ; faciliter l'élimination du poison par l'emploi de diurétiques, de purgatifs, par le massage, tel est l'ensemble des moyens propres à prévenir et à modifier les variations pathologiques du tonus vasculaire.

Mais l'hypertension est installée de façon permanente depuis longtemps déjà ; la sclérose a fait son œuvre ; il n'existe pas, toutefois, d'accidents imminents, à quelle médication recourir ? Les iodures sont ici particulièrement indiqués. Jetons *un coup-d'œil rapide* sur leurs propriétés et leur action.

Les iodures alcalins sont des médicaments vasodilatateurs précieux ; ils agissent sur les vaisseaux, en produisant leur dilatation et en abaissant la tension artérielle.

L'action indirecte qu'ils exercent sur le cœur est facile à concevoir ; ils diminuent par leur action vasodilatatrice les résistances périphériques opposées au travail du cœur. D'autre part, leur action s'étend aux coronaires ; de ce fait ils favorisent la nutrition du myocarde.

Ces effets s'accompagnent d'une autre action qui s'exerce au niveau des parois artérielles ; ils s'adressent, en effet, de préférence aux dégénérescences scléreuses et athéromateuses des vaisseaux. L'iode

en circulation dans le sang, en vertu d'une action spéciale sur les leucocytes, « excite leur activité, stimule les larges diapédèses, les transferts, les morcellements, la disparition de déchets et de matériaux transformables. . . ., d'où leur propriété, fondante, résolutive sur les néoformations » (Barié : *Thérap. des Maladies du cœur et de l'aorte*).

Au résumé, les iodures ont une double action : action sur les parois vasculaires, action vaso-dilatatrice. Cette dernière action s'exerce à plus longue échéance que celle des nitrites. Aussi, tout en répondant aux mêmes indications, les iodures, dont l'emploi peut très heureusement s'associer à celui des nitrites, sont surtout employés dans le but de modifier l'état général du système circulatoire, mais sont impuissants à conjurer des accidents imminents. Cette dernière indication est mieux remplie par les nitrites qui font plus spécialement l'objet de notre travail et dont nous abordons l'étude dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

Les Nitrites

La thérapeutique actuelle, en France, n'use que de deux nitrites : le nitrite d'amyle et la nitro-glycérine seuls constituent ce groupe.

Ces médicaments, aujourd'hui, tendent à s'enrichir de nouveaux produits ; en Allemagne, en Angleterre, on a expérimenté des nitrites jusqu'ici inconnus, dont quelques-uns sont à la veille d'entrer dans la pratique courante.

Avant de passer en revue les nitrites en particulier, de déterminer, pour chacun des produits de ce groupe, ses propriétés et ses indications, étudions leur mode d'action en général.

Tous les nitrites sont des vaso-dilatateurs.

Voici comment ils agissent. suivant les notions empruntées au « Traité de Thérapeutique », de M. le professeur Soulier. Les nitrites se décomposeraient et mettraient en liberté de l'acide nitreux, élément actif. La décomposition se fait au contact des tissus à réaction acide.

Un point intéressant est celui de savoir sur quel point du système vaso-moteur agit le principe actif, l'éther nitreux né de cette décomposition.

Sur ce point les avis diffèrent et la cause n'est pas encore entendue. Le plus grand nombre des auteurs conclut à une paralysie directe des vaso-constricteurs. Quelques-uns admettent l'excitation directe des vaso-dilatateurs (Franck et Dajau). Filehne croit à une paralysie du centre vaso-moteur. Cette idée d'action sur les centres nerveux doit être rejetée. En effet, l'action persiste après section de la moelle cervicale au-dessus de l'atlas. Ce ne peut être non plus une action réflexe, puisque la dilatation vasculaire se produit encore lorsqu'on a sectionné les nerfs vagues et dépresseurs qui sont les principaux agents de la dilatation vasculaire réflexe.

Pour Huchard, ce sont des poisons directs du muscle. Il cite l'expérience de Pick qui démontre qu'un muscle de grenouille, curarisé, se contracte sous des influences électriques, mais ne se contracte plus si on place le même muscle sous une cloche remplie de vapeurs amyliques, et il conclut à une action directe sur les éléments vasculaires contractiles.

Le nitrite d'amyle, médicament actif, mais d'effet

transitoire, possède une double action : action vaso-dilatatrice utile, action nuisible, à doses excessives, sur le sang. Les effets d'angio-dilatation sont bien connus : rougeur intense de la face, battements violents des artères, abaissement de la pression artérielle, renforcement et accélération des battements du cœur, en un mot congestion de la partie supérieure du corps : tête, cou, poitrine. Il resterait inactif au niveau des poumons (Filehne). La congestion qu'il détermine est quelquefois très intense et pénible; elle peut s'accompagner d'accidents.

Les effets nuisibles, ceux qui portent sur le sang, sont manifestes en cas de doses trop considérables. « Le cœur s'accélère encore, il y a des bourdonnements d'oreilles, une dyspnée très grande, un relâchement musculaire général, de la perte de connaissance; la température rectale diminue, des convulsions, probablement d'origine cérébrale, éclatent » (Soulier).

L'action vaso-dilatatrice du nitrite d'amyle a été utilisée dans nombre d'affections. Mais l'indication qui prime toutes les autres est celle de l'angine de poitrine, qu'il y ait sténose des artères coronaires par spasme, sans lésions des parois, ou que l'artériosclérose soit déjà fixée à ce niveau. L'accès d'angine de poitrine est considérablement soulagé par l'emploi de ce médicament. Il agit, suivant Huchard, en dilatant les coronaires elles-mêmes, favorisant ainsi la nutrition du cœur d'une part, en même temps qu'il le décharge d'une partie de son travail, d'autre part, en abaissant la pression artérielle.

Rabuteau trouve ce médicament dangereux ; il prétend que des accidents à marche insidieuse peuvent se produire longtemps après son emploi.

Il a été employé dans l'anémie cérébrale, dans les affections aortiques (Dujardin-Baumetz). On l'a employé aussi dans l'intoxication par le chloroforme, le mal de mer, l'attaque d'épilepsie avec pâleur de la face, dans la migraine angiospastique.

En somme, le nitrite d'amyle s'emploie dans les cas d'urgence, lorsqu'il s'agit d'obtenir des résultats immédiats ; son action est de courte durée, mais il peut parer aux conséquences terribles des accidents aigus de l'angine de poitrine, des affections aortiques et de l'anémie cérébrale.

M. le professeur Soulier cite, dans son « Traité de Thérapeutique », deux autres nitrites :

Le *nitrite d'amyle tertiaire* qui agirait comme le nitrite d'amyle ordinaire, si ce n'est que son action est plus marquée et plus durable, et qu'il ne produit pas la sensation désagréable de chaleur et de tension à la face avec battements des temporales... Enfin il serait légèrement hypnotique.

Le *nitrite d'éthyle* ou *éther nitreux*, « dont les propriétés se rapprocheraient plutôt de la nitro-glycérine ». Il a été employé, par les Anglais, mélangé à parties égales, avec de l'alcool, comme diurétique. A ce titre, il est inconstant et mérite davantage d'être employé comme vaso-dilatateur.

La nitro-glycérine est, avec le nitrite d'amyle, le

nitrite le plus employé actuellement comme vasodilatateur. Son action physiologique est plus lente et plus prolongée que celle du nitrite d'amyle. Sur la durée de ses effets, les auteurs varient. Pour les uns (Soulier) elle serait d'une demi-heure ; pour les auteurs anglais, de quinze à vingt minutes seulement. Manquat donne les chiffres de deux à trois heures. M. Huchard ayant d'abord prétendu que cette durée était de deux heures, revient au maximum d'une heure et demie.

A part la différence dans la durée et dans l'intensité des effets, elle a la même action physiologique que le nitrite d'amyle.

Elle est très toxique : 40 gouttes d'une solution alcoolique à 1/100 suffisent à provoquer des accidents. Sur ce point M. Dujardin-Baumetz a rapporté la singulière résistance des animaux à ces effets toxiques : on a pu injecter à un chien 42 grammes d'une solution alcoolique à 1/100 sans résultat appréciable.

Les indications de la nitro-glycérine sont : son emploi dans l'angine de poitrine, dans l'intervalle des accès ; elle peut maintenir la pression à un taux voisin de la normale ; dans l'anémie cérébrale qui peut résulter des affection de l'orifice aortique, dans les névralgies et les migraines liées à l'anémie.

Il faut dire qu'on note souvent de l'intolérance, intolérance qui se manifeste dans ses effets les plus modérés par de la céphalalgie sus-orbitaire pulsatile très pénible.

Le *nitrite de sodium*, surtout préconisé par Mathew Hay, d'Edimbourg, aurait la même action que le nitrite d'amyle. Selon lui et Lublinski, ils auraient même retiré de son usage des effets supérieurs.

Mais de même que les autres nitrites métalliques de potassium et d'ammonium, ils ont le grave inconvénient d'être des poisons du sang, de changer rapidement l'hémoglobine en méthémoglobine. (Expériences d'Eloy et de Huchard; Société de thérapeutique, 1883).

D'autres nitrites ont été encore employés et expérimentés :

Le *propyl-nitrite* et le *butyl-nitrite*, qui n'ont pas encore droit de cité dans notre thérapeutique.

M. Huchard a tenté de réhabiliter le *nitrate de potasse* qui se transformerait en nitrite dans l'organisme; selon lui, c'est un médicament vaso-dilatateur et hypotenseur trop délaissé.

On connaît également : le *pentanitrate de quercite*, éther au sujet duquel des recherches se poursuivent actuellement en Angleterre.

Le *chlorhydrate d'hydroxylamine*, médicament sans avenir; il provoque des nausées et des vomissements.

Enfin, en Angleterre, on a produit toute une série d'éthers nitriques.

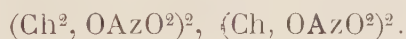
Parmi ces éthers, nous citerons l'*hexanitrate de mannitol*, non encore expérimenté en France, et le *tétranitrate d'érythrol* qui fait plus particulièrement le sujet de notre travail et dont nous nous occupons dans les chapitres suivants.

CHAPITRE III

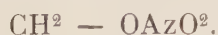
LE TETRANITRATE D'ÉRYTHROL

AU POINT DE VUE CHIMIQUE

La formule du tétranitrol (nom qu'on lui donne habituellement par abréviation), est la suivante :



Ainsi décomposable :



Encore appelé érythrinetéttranitrique, il a été préparé par Stenhouse, en dissolvant l'érythrite dans

de l'acide azotique fumant, et précipitant ensuite au moyen de l'acide sulfurique. L'érythrine tétranitrique se sépare en petits cristaux, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool bouillant qui l'abandonne cristallisée par refroidissement.

C'est en somme, un produit de nitration de l'érythrite. L'érythrite est elle même l'éther diorcellique de l'érythrine, alcool tétravalent, extrait de certains lichens, principalement dans les espèces du genre *Roccella*.

Son point de fusion est : + 61 C. Mélangé à du sable sec, le tétranitrol détonne par le choc avec moins de violence que la nitro-glycérine.

Le sulhydrate d'ammoniaque l'attaque et le réduit en régénérant l'érythrite (Stenhouse). Cette réaction montre bien que ce produit est un éther.

On remarquera que cet éther correspond à celui de la glycérine, à cela près qu'il est tétratmique, le second étant triatomique.

CHAPITRE IV

Action physiologique.

Le tétranitrate d'érythrol, comme tous les nitrites, est un vaso-dilatateur et, de ce fait, abaisse la pression artérielle.

Cette action s'exerce-t-elle sur tous les systèmes de l'économie ? Au bout de combien de temps se manifeste-t-elle et quelle est sa durée ? Provoque-t-elle indirectement d'autres effets que les effets vaso-dilatateurs classiques, qu'on attend généralement des nitrites ? Peut-on établir un rapport de cause à effet entre ces résultats et l'abaissement de la tension ? Telles sont les différentes questions que nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre.

L'action vaso-dilatatrice n'est pas douteuse.

L'observation des modifications du pouls après l'emploi du médicament et les résultats cliniques, l'établissent nettement. Sous son influence, la pression sanguine baisse dans des proportions facilement appréciables au sphygmomanomètre; l'aiguille de l'appareil tombe de 23 à 20, de 21 à 19 ou 18, chiffres voisins de la normale. Ces résultats, obtenus avec un appareil qui présente peu de précision, n'auraient qu'une valeur de démonstration très relative, si la différence exprimée sur le cadran ne restait pour un même individu, dans des conditions identiques, constante et presque invariable.

Un autre témoin de l'action hypotensive, c'est l'accélération du cœur, corollaire inévitable, ainsi que l'établit la formule suivante : « Toute modification de la résistance capillaire, provoque une perturbation de sens contraire dans la pression et la vitesse ». (Doyon, *in* Morat et Doyon). La fréquence des battements du cœur, s'élève de 80 à 90, à 100, 110, 120 pulsations.

D'autre part, l'observation clinique confirme ces données, en montrant les symptômes dus à l'hypertension améliorés manifestement par ce remède.

Au point de vue de la répartition de son action dans les différents domaines du système circulatoire, elle s'exerce très probablement dans toute son étendue. En ce qui concerne le domaine vasculaire émané de l'aorte ascendante et de la crosse de l'aorte, son action est incontestable : il fait disparaître, en effet, les symptômes d'anémie cérébrale que présentent un grand nombre d'artério-scléreux,

et il est susceptible de prévenir le retour des accès d'angine de poitrine; ce qui démontre bien l'évidence de son action, étant données nos connaissances sur la pathogénie de ces accidents.

Les autres territoires vasculaires de l'économie n'échappent pas à l'action du tétranitrol. Nous verrons en particulier, au chapitre des indications, l'efficacité de ce médicament dans les coliques saturnines, affection dans laquelle l'hypertension par vaso-constriction au niveau de la circulation intestinale est bien connue.

Au niveau du rein, il est probable que son action se fait également sentir, si nous interprétons comme M. Huchard, l'augmentation de la quantité des urines émises constatée durant son emploi; nous nous réservons de revenir sur ce fait au sujet des effets accessoires produits par ce médicament.

La petite circulation est-elle influencée par le tétranitrol? Nous avons vu que pour les autres nitrites, le nitrite d'amyle en particulier, ils n'agissent pas au niveau du poumon (Filehne). Nous ne savons rien de certain à cet égard pour le tétranitrol. Il serait intéressant pourtant de savoir s'il peut agir sur l'hypertension pulmonaire si considérable dans certaines affections (néphrite interstitielle); ce qui permettrait d'établir l'hypothèse d'une sorte de médication préventive de l'œdème aigu du poumon.

Le tétranitrol agit de façon plus lente et plus durable que la nitro-glycérine. Nous avons vu quelle était la durée d'action de ce dernier remède. C'est précisément l'insuffisance de cette durée, l'obligation

de répéter souvent les doses et l'accoutumance qui en résulte, qui a provoqué la recherche d'un médicament d'action plus durable, capable de « maintenir d'une façon presque continue la tension artérielle à un taux voisin du chiffre physiologique ». (Huchard. Commun. à l'Acad. de Méd. 5 mars 1901)

L'opinion des auteurs varie sur la durée d'action du tétranitrol. Bradbury (de Cambridge), qui a étudié l'action des nitrates d'alcool comparant les effets de la trinitrine et du tétranitrate d'érythrol, (*The Lancet*, 1895) prétend que ce dernier a une action moins marquée, mais plus prolongée que les nitrates de glycérine. L'effet de ceux-ci ne persisterait que quinze à vingt minutes; celui des nitrates d'alcool se manifesterait au bout de cinquante à soixante minutes, mais durerait environ une heure et demie. Ce chiffre nous semble au-dessous de la réalité. M. Huchard, qui a fréquemment employé le tétranitrol, lui accorde une action plus durable. Dans son « Traité des maladies du cœur et de l'aorte » dans ses différentes communications au sujet de ce médicament (*Journal des Praticiens*, communication à l'Académie de Médecine), dans ses « Consultations médicales » son opinion varie quelque peu, mais il ne considère jamais la durée de ses effet comme inférieur à deux heures et la juge susceptible de s'élever à quatre et même cinq heures.

Dans le *Traité de Thérapeutique*, 1900, de Manquat, l'auteur donne les mêmes chiffres. M. Huchard a donné d'ailleurs une démonstration évidente de cette durée dans deux tracés sphygmographiques;

étudiant les caractères du pouls sous l'influence du tétranitrol, il montre que cinq heures après son administration, le tracé sphymographique ne représente pas encore ce qu'est la pulsation avant l'emploi du médicament. Cès tracés exprimant bien les étapes successives de la forme du pouls, nous les empruntons au *Traité des maladies du cœur et de l'aorte*, de M. Huchard et les reproduisons ci-dessous.

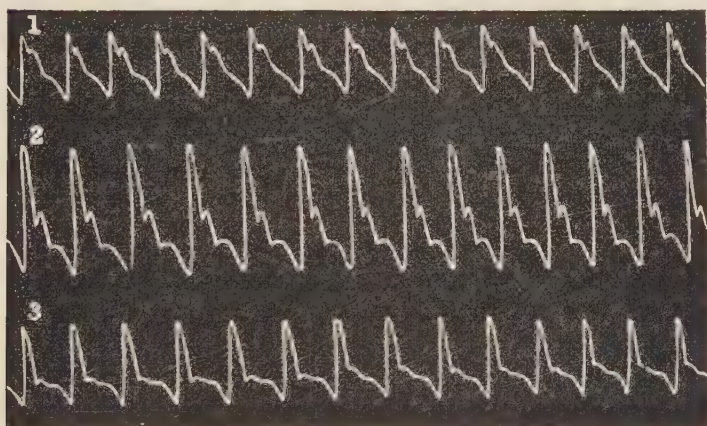


Fig. I. — Tracés représentant les modifications du pouls, une heure et demie et cinq heures après l'emploi du tétranitrol. Le tracé du haut a été pris avant l'administration du médicament.

Pour nous, qui avons pu, chez plusieurs de nos malades, observer de près les effets du tétranitrol, nous avons constaté qu'ils se sont manifestés, la plupart du temps avant l'intervalle d'une heure, chiffre indiqué par Bradbury, comme laps de temps nécessaire à la production de son action et qu'ils se sont prolongés pendant trois et quatre heures. La

clinique, là encore, intervient pour affirmer ces conclusions. Chez un de nos malades, qui fait l'objet de l'observation I, atteint de crises angineuses répétées, l'administration, toutes les quatre heures suffit à prévenir le retour des accès.

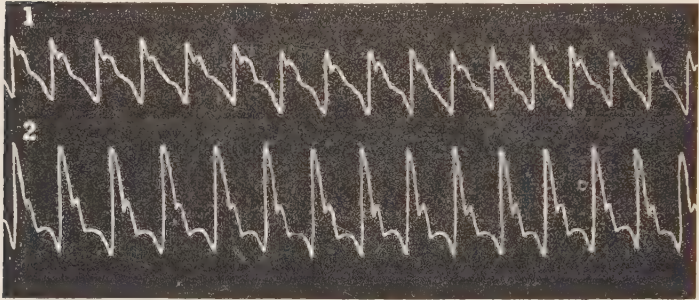


Fig. II. — Tracé représentant la forme du pouls radial avant et deux heures après l'emploi du tétranitrol.

Telle est l'action physiologique du tétranitrate d'érythrol.

A cette action, il faut ajouter l'augmentation, dans une proportion notable, de la quantité d'urine émise dans les vingt-quatre heures, durant son emploi. Cette action accessoire, des plus heureuses, puisqu'elle agit dans une certaine mesure sur le deuxième facteur de l'hypertension : la masse sanguine, s'est produite invariablement dans nos observations. Soumettant un de nos malades à un régime régulier, nous avons, à plusieurs reprises interrompu l'emploi du médicament ; avec chaque reprise du traitement, a coïncidé l'augmentation d'urine émise. Nous avons fait la même remarque

chez un autre de nos malades (Observation IV) et chez le malade de M. Lyonnet.

Nous devons ajouter que cet effet diurétique ne se produit qu'au début de la médication; la quantité revient bientôt aux taux antérieurs.

Plusieurs analyses, au cours du traitement, nous ont montré, d'ailleurs, que, seule, la teneur aqueuse de l'urine était augmentée et que l'excrétion de l'urée restait sensiblement au même taux.

Comment concilier l'action hypotensive du médicament et son action diurétique? La physiologie nous apprend, pourtant, qu'un des facteurs des sécrétions est constitué par l'augmentation de la pression sanguine dans les vaisseaux des glandes.

Faut-il penser à une inégale répartition de l'action hypotensive du médicament, action qui s'exercerait surtout dans les domaines supérieurs de la circulation et qui n'intéresserait pas les viscères abdominaux? Il y aurait, alors, hypertension au niveau du rein, en vertu d'une sorte de balancement circulatoire, d'où production d'une plus grande quantité d'uriné. Ce balancement circulatoire existe, du reste, dans certains états physiologiques. Il est démontré que « la distribution générale des pressions dans le système artériel peut provoquer, en regard d'une dilatation un peu considérable dans une région, une constriction dans d'autres parties du corps » (Doyon, *in* Traité Physiol., Morat et Doyon).

Dastre et Morat ont, d'ailleurs, cité des faits de ce genre. « L'asphyxie provoque parallèlement la vasodilatation de la peau, des muscles, de la muqueuse

buccale, du cerveau, de la rétine, et la vaso-constriction des vaisseaux de la masse abdominale, l'excitation du nerf du Cyon, détermine de la vaso-constriction à la périphérie et de la vaso-dilatation viscérale » (Doyon, *id.*).

L'explication de cette action diurétique par vaso-constriction et hypertension au niveau des vaisseaux du rein ne nous semble pas devoir être admise.

En effet, nous verrons que le tétranitrol a une action vaso-dilatatrice sur les vaisseaux intestinaux, et nous ne croyons pas que les vaisseaux du rein, qui constituent un territoire aortique voisin, échappent à cette action. Du reste, le caractère transitoire de cette diurèse nous fait admettre comme plus probable et plus satisfaisante l'explication suivante :

M. Huchard, dans ses « Consultations Médicales », parlant du mode d'action des diurétiques, nous fait entrevoir le très probable mécanisme de cette action. C'est par vaso-dilatation active, par l'afflux de la crue sanguine, débarrassée de la barrière à elle opposée par la constriction des petits vaisseaux ; c'est par le facteur : *vitesse* de la circulation, circulation accélérée, succédant rapidement à une circulation ralentie au niveau de la glande que s'accomplit l'action diurétique du tétranitrol.

CHAPITRE V

Indications. — Contre-indications

Les indications que l'emploi du tétranitrate d'érythrol est appelé à remplir sont assez nombreuses.

Tout d'abord, il s'adresse aux accidents d'hypertension qu'amènent, dans le système circulatoire, les effets prolongés d'une intoxication quelconque. Ce sont des phénomènes provoqués par un état chronique d'hypertension, premier stade de l'artériosclérose et des cardiopathies artérielles.

D'autre part, il est appelé à agir sur des symptômes d'origine toxique également, plus transitoires et qui se manifestent au niveau des divers viscères.

Enfin, son action peut être utile dans certaines névroses vaso-motrices, et peut remédier aux trou-

bles circulatoires qui peuvent être provoqués par des dispositions anatomiques défectueuses.

En ce qui concerne l'utilité de son action au cours des premières périodes de la cardio-sclérose, il convient de rappeler succinctement la marche de l'affection.

Selon Huchard, trois phases se succèdent dans les cardiopathies artérielles :

Sous l'influence d'une intoxication prolongée, exogène : alcoolisme, tabagisme, saturnisme, ou d'une infection : syphilis, ou bien d'une auto-intoxication, le fonctionnement du système vasculaire s'altère. Au premier stade de l'évolution, il existe de l'hypertension seule par vaso-constriction. La plupart des toxines produisent des effets vaso-constricteurs. Cette hypertension se décèle par un certain nombre de symptômes : symptômes artériels, symptômes aortiques, symptômes cardiaques : c'est le stade de *présclérose*.

A une période plus avancée, les parois artérielles sont atteintes dans leur texture. L'élasticité artérielle disparaît. Le cœur réagit à cet excès de travail, d'autant plus que, à cette période, les vaisseaux qui président à sa nutrition propre sont le plus souvent altérés également. C'est la période de sclérose confirmée, la période *cardio-artérielle* ; il y a toujours hypertension.

Une troisième période est la période *mitro-artérielle*. La dilatation des cavités du cœur et des orifices valvulaires, l'affaiblissement du myocarde et l'hypotension vasculaire la caractérisent.

A chacune de ces périodes convient une thérapeutique différente.

Il est certain qu'à cette période dernière, il faut opposer une médication purement palliative ; c'est aux toniques du cœur qu'il faut s'adresser.

La seconde période, celle des lésions artérielles constituées et de l'atteinte des vaisseaux du myocarde devra user de vaso-dilatateurs pour soulager le cœur central, de médicaments activant la nutrition des parois vasculaires, enfin de toniques. C'est la période des nitrites, et surtout des iodures dont l'action s'exerce sur les lésions des parois artérielles et sur la nutrition du myocarde.

La première période, celle de *presclérose*, caractérisée, au point de vue des symptômes artériels, par l'hypertension seule, est justiciable du régime et de l'emploi des nitrites, du tétranitrate d'érythrol, auquel on accordera la préférence, en raison de sa tolérance parfaite, lorsqu'il est administré à doses modérées, et de la durée de son action supérieure à celle des autres nitrites.

Lors donc qu'on aura à traiter un malade, chez lequel on constatera les traces d'une intoxication chronique, présentant de l'hypertension artérielle avec ses symptômes aortiques et cardiaques et le cortège des troubles fonctionnels énumérés déjà dans le premier chapitre de ce travail, c'est au régime alimentaire et hygiénique, c'est aux diurétiques, aux purgatifs, au massage, qu'on aura recours pour modifier d'une façon durable l'état de son système vasculaire. Mais c'est aux nitrites, au tétranitrol,

qu'on s'adressera pour protéger et soulager immédiatement le cœur, pour parer aux accidents imminents, pour donner au régime le temps d'accomplir son œuvre.

Il est urgent d'agir à cette période : c'est la période de curabilité des cardiopathies artérielles. Faute de ne pas intervenir utilement alors, on en arrive rapidement au stade des lésions irrémédiables où une médication totalement impuissante quant aux résultats ne peut que faiblement en pallier les symptômes redoutables.

Il est intéressant de bien fixer les indications de l'emploi du tétranitrate d'érythrol dans le cas particulier d'angine de poitrine coronarienne en vue de prévenir le retour des accès. L'angine de poitrine coronarienne vraie, celle dont les accès ne surviennent d'abord qu'à la suite d'un effort, mais qui peut, par la suite, se compliquer d'accès angineux spontanés nocturnes, est justiciable de l'emploi des nitrites. M. Huchard, dans son « Traité des Maladies du cœur et de l'aorte », discute longuement la pathogénie de l'angine de poitrine : rétrécissement des artères coronaires, hypertension artérielle, tels sont les éléments pathogéniques de l'affection. Là encore, c'est la médication par les nitrites et les iodures qui sera efficace et qui répond le mieux aux propositions que cet auteur formule dans le chapitre du traitement de l'angine de poitrine, du « Traité de Thérapeutique appliquée » de Albert Robin, et que nous reproduisons ici :

« 1^o Presque tous les angineux ont de l'hypertension artérielle, laquelle précède d'abord et accompagne ensuite le développement de l'artério-sclérose, d'où la première indication thérapeutique :

Combattre par le traitement hygiénique et médicamenteux la tendance à l'*hypertension artérielle*.

« 2^o L'angine de poitrine est toujours le résultat soit d'une endo-aortite, soit d'une sténose coronarienne primitive ou secondaire; d'où deuxième indication :

Combattre l'aortite et le développement de l'artériosclérose.

« 3^o Par le fait de l'aortite ou de la sténose coronarienne, le muscle cardiaque possède une nutrition incomplète et insuffisante, suite de l'insuffisance de l'irrigation; d'où cette troisième indication :

« Favoriser et alléger le travail du cœur ».

Comme on le voit, les iodures et les nitrites sont appelés à jouer là un rôle parallèle et d'aide réciproque. Les iodures, en raison de leur action sur les parois vasculaires, répondent tout particulièrement à la seconde indication. Les nitrites, le tétranitrol qu'on devra préférer, pour les raisons déjà exposées, remplissent la première et la troisième indication, soulageant le cœur central, favorisant son travail et sa nutrition, en agissant sur le cœur périphérique.

Le tétranitrate d'érythrol trouve également son indication dans nombre d'affections caractérisées par l'action hypertensive des toxines qu'elles émettent.

Il ne s'agit plus, là, de l'hypertension permanente dont nous venons de nous occuper. Il s'agit d'accidents partiels et transitoires au niveau de certains points de l'économie et qu'il importe de combattre énergiquement.

Ainsi, la goutte, qui doit son action hypertensive à la présence dans le sang d'un excès d'acide urique, vaso-constricteur énergétique, et « qui est aux artères ce que le rhumatisme est au cœur », provoque de l'hypertension surtout périphérique. Il en résulte, en vertu du balancement circulatoire qui répartit inégalement les pressions vasculaires, une menace de congestions viscérales. Là encore il y a lieu d'avoir recours au tétranitrol pour conjurer ces accidents.

Le tabagisme, en raison de son action vaso-constrictive et de l'action particulièrement nocive qu'il exerce sur les vaisseaux propres du cœur, (spasme des coronaires), réclame encore l'emploi de ce médicament dans les phénomènes aigus qu'il peut provoquer.

La néphrite interstitielle élève, au plus haut point, la tension artérielle. Une intoxication quelconque accomplissant ses méfaits ordinaires, provoque de l'hypertension, puis de la sclérose artérielle. Cette sclérose, plus spécialement localisée au niveau du rein, l'auto-intoxication par insuffisance rénale, achèvent l'œuvre de l'intoxication banale du début. Il en résulte une hypertension portée à son comble, et qui peut être la source d'accidents graves et mul-

tiples. Il importe d'être armé contre elle. Les nitrites, associés aux iodures, sont les moyens de choix à employer dans cette alternative.

Il est vrai que la pathogénie de cette affection n'est pas toujours identique. On a fait jouer à l'aplasie artérielle de certains sujets un grand rôle. Plusieurs auteurs subordonnent l'affection à la disposition vasculaire congénitale (Virchow, Lancereaux, Bezançon). Ces notions ne contre-indiquent pas l'emploi du tétranitrol. Nous verrons qu'il peut être précisément employé contre certains symptômes de la chlorose, affection dans laquelle l'aplasie artérielle joue un grand rôle.

Le saturnisme s'accompagne d'une vaso-constriction intense ; la pâleur de la face, les caractères du pouls le démontrent suffisamment. Il évolue d'ailleurs vers l'artério-sclérose et rentre comme la plupart des intoxications chroniques dans le cas des hypertensions permanentes.

Mais une application plus particulièrement intéressante de l'emploi du tétranitrate d'érythrol et connue depuis peu, réside dans son efficacité dans les coliques de plomb. La pathogénie de la colique saturnine est maintenant connue, et rend logique et légitime l'emploi, dans ce cas, du tétranitrol. « La colique de plomb trouve son explication dans la contracture spasmodique des fibres musculaires lisses des organes abdominaux, notamment des artérioles. Les expériences de Hitziz ont montré l'influence du plomb sur la contraction des petits

vaisseaux capillaires » (M. Letulle, in. Traité de Médecine Brouardel et Gilbert).

S'inspirant, sans doute, de ces considérations, M Mattiolo a administré le nitrate d'érythrol dans un cas de coliques de plomb. Sa tentative a été couronnée de succès. Nous en relatons d'ailleurs l'observation, qui a fait le sujet d'une communication de cet auteur à l'Académie royale de Turin (17 mai 1901).

Dans un tout autre ordre d'indications, nous citerons :

La maladie de Raynaud, névrose vaso-motrice, caractérisée par la syncope locale et la gangrène des extrémités, justiciable, elle aussi, de l'usage du tétranitrol. Dans certains cas, cette affection n'est pas une névrose et existe au cours d'une néphrite artérielle, maladie qui provoque au plus haut point la vaso-constriction, et laquelle se complique d'endarterite. Chavanis (de Saint-Etienne) en a rapporté des exemples (*Loire Médicale*, 1898). Nous avons pu voir que cette pathogénie particulière est loin d'être une contre-indication.

Le pouls lent permanent ou maladie de Stokes-Adams qui se caractérise par des symptômes d'anémie cérébrale (éblouissements, vertiges, syncopes, attaques épileptiformes, coma), peut être amendé par l'emploi de tétranitrate d'érythrol. En vertu de son action vaso-dilatatrice, il pare rapidement aux

accidents d'anémie cérébrale et augmente la fréquence du pouls.

Enfin, l'anémie cérébrale de la chlorose intense, les névralgies et les migraines liées à l'anémie, la migraine de forme angiospastique (Soulier), sont justiciables des effets vaso-dilatateurs du tétranitrate d'érythrol.

Les contre-indications de ce médicament peuvent être résumées en peu de mots. Elles sont constituées par tous les états dans lesquels on note l'hypotension.

On connaît, en effet, les accidents graves dont cet état peut être la cause. Il importe, au contraire, dans ce cas, de réveiller la contractilité artérielle. Il faudra proscrire l'emploi du tétranitrol dans tous les cas où on observera de l'hypotension ; dans les maladies graves : fièvre typhoïde, diphtérie, influenza, etc.

Une autre contre-indication est celle qui consiste à éviter l'emploi de ce médicament dans les états congestifs du cerveau. Dans ce cas, il peut y avoir hypertension, mais hypertension par vaso-dilatation active. On conçoit combien serait dangereux, en pareille occurrence, l'emploi d'un vaso-dilatateur, comme le tétranitrol.

La néphrite interstitielle avec l'insuffisance rénale qu'elle entraîne, n'est pas une contre-indication. Toutefois, il sera prudent, dans ces cas, d'user de précautions et de ne donner le médicament qu'à doses modérées.

CHAPITRE VI

Emploi thérapeutique. — Résultats cliniques. — Mode d'emploi.

Le mode d'emploi du tétranitrate d'érythrol s'inspire des considérations suggérées par l'allure de la maladie à traiter et par ce que nous savons de son action physiologique. Dans les maladies caractérisées par de l'hypertension, mais qui ne s'accompagnent pas de phénomènes menaçants, l'emploi thérapeutique du tétranitrol ne prête à aucune considération particulière. Mais il est d'autres cas, comme l'angine de poitrine, par exemple, où la lenteur de son action comporte une double indication: il n'est pas propre à parer aux accidents immédiats de l'accès. Il est très apte, au contraire,

à prévenir le retour des crises. On fera donc précéder son administration de l'inhalation de quelques gouttes de nitrite d'amyle, ou s'il s'agit de phénomènes angineux moins redoutables, on commencera par la nitro-glycérine, dont l'action est plus rapide que celle du tétranitrol.

Au cours de nos observations, nous n'avons pas noté d'insuccès : les malades, très manifestement soulagés, insistent pour la continuation du traitement.

M. Huchard, dans les deux éditions de ses « Consultations médicales » émet, au sujet de ce médicament, deux opinions différentes : en premier lieu, il le trouve moins fidèle que le trinitrine, et s'accompagnant davantage de phénomènes d'intolérance. Dans la dernière édition, au contraire, il le place au premier rang des vaso-dilatateurs. Dans ses derniers travaux : Communicat. à l'Acad. de médéc., 5 mars 1901, dans un article sur les trois hypertensions (*Journal des Praticiens*, 1901, n° 25), dans un article antérieur du même journal (1901, n° 8), il exprime la même opinion.

Dans la lettre qu'il a bien voulu nous adresser, M. Huchard émet la supposition que ce médicament, jusqu'ici de provenances étrangères (Allemagne et Angleterre), n'est pas toujours exactement dosé : il a usé en effet de produits de même dosage, mais de sources différentes, et il a constaté avec sa deuxième provision des accidents d'intolérance, qu'il n'avait pas observés avec la première.

Nous avons administré le tétranitrate d'érythrol,

sous forme de comprimés, dosés à 0,001 milligr. à 0,005 milligr, et à 0,01 centigr. La première dose nous a paru insuffisante. La dose de 0,01 centigr., répétée six fois dans la journée, a provoqué des maux de tête, supportables d'ailleurs. La dose de 0,005 milligr. nous a paru plus propre à l'indication d'un emploi durable et convenir dans le plus grand nombre des cas.

Il faut du reste tenir compte du degré de l'affection, et nous voyons, dans l'observation III, le tétranitrol donné à la dose massive de 0,03 centigr. sans provoquer d'accidents. Nous donnons régulièrement la dose de 0,005 milligr., répétée toutes les quatre, cinq ou six heures, suivant le cas, et nous n'observons pas de phénomènes d'intolérance : vomissements, céphalée pulsatile sus-orbitaire, sensation de chaleur à la face, battements des temporales.

Bradbury ordonne ce remède « à la dose de quatre centimètres cubes d'une solution alcoolique (1.60). Il fait prendre cette dose à intervalle de quatre à six heures dans un petit verre à Bordeaux d'eau » (Marshall, Centralhall Pharm.) M. Huchard recommande le dosage suivant : une solution alcoolique titrée, représentant 0,001 milligr. pour dix gouttes.

Les comprimés, à condition d'être fixé nettement sur leur dosage, constituent un mode d'administration facile et agréable pour le malade.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Personnelle.)

M. V..., garde forestier, 61 ans, Montpont (Saône-et-Loire).

Antécédents héréditaires et familiaux :

Son père est mort paralysé. Sa mère est morte d'une tumeur, à 65 ans. Il a eu un frère mort d'affection indéterminée.

Il est marié. Sa femme est vivante et bien portante. Il a eu deux filles, dont l'une est morte d'accident.

Antécédents personnels :

Pas de syphilis, mais alcoolisme considérable. Le malade a bu beaucoup de vin, et surtout d'eau-de-vie. Il a toujours été peu fumeur. Il y a trois ans, il a eu une entérite assez grave d'après les renseignements qu'il nous donne. A partir de ce moment, il s'est déshabitué peu à peu de ses habitudes d'alcoolisme. Actuellement, il ne boit plus.

L'affection a débuté, il y a un an, par un sentiment de resserrement, de contraction de la région précordiale. En même temps dyspnée, troubles visuels; amblyopie passagère.

Les choses vont en augmentant. Le malade n'a pas interrompu ses occupations et, à l'occasion de la moindre marche, du moindre effort, il éprouve des accès angineux fort pénibles.

L'hiver dernier, en novembre, la situation s'aggrave, le malade souffre de crises angineuses, presque toutes les nuits, de onze heures du soir à quatre heures du matin.

Le malade est obligé de se lever, et va se courber au-dessus de son poêle allumé « la chaleur dit-il, le soulageant ». La marche est devenue impossible. Le malade consulte un médecin qui lui ordonne des calmants et des inhalations de chloroforme et d'éther. Ces inhalations le soulagent un peu.

Quelque temps après, il lui est prescrit de la trinitrine en solution alcoolique à 1/100 : sept à huit gouttes par jour. Le malade ne se souvient pas du résultat obtenu ; il prétend au contraire, que la maladie a empiré.

Une troisième fois, son médecin lui ordonne de l'iodure de potassium, vingt jours par mois, il fait de la révulsion au-devant du cœur.

Nous voyons le malade le 23 février. Des crises angineuses subaiguës, mais très fréquentes, de la douleur continue dans le bras gauche, de l'apparition et de la marche des accidents nous conduisent au diagnostic d'angine de poitrine subaiguë par endocoronarite.

A l'examen, nous trouvons un cœur peu hypertrophié, d'impulsion assez vigoureuse. La pointe bat en dedans du mamelon dans le cinquième espace. Nous notons l'éclat du deuxième bruit aortique. Le pouls est peu ample, tendu. Le sphygmo-manomètre marque 23. Les urines sont en quantité normale, et l'analyse ne révèle rien de particulier.

Rien au foie. Rien aux poumons. Les fonctions digestives sont intactes.

Nous ordonnons l'iodure de sodium associé au bromure, de la révulsion du niveau de la région précordiale, et l'emploi du nitrite d'amyle au moment des crises. Le malade en accuse les bons effets, mais les trouve trop transitoires. Il produit, d'ailleurs, une congestion céphalique très supportable.

Le malade, un mois après, accuse une certaine amélioration il ne s'adonne plus à l'alcool. Les urines sont toujours en même quantité. Malgré quelques interruptions, ce traitement

est poursuivi jusqu'au milieu d'avril. A ce moment, nous donnons de la trinitrine et une solution d'iodure de sodium et de sulfate de spartéine. De même que la première fois, le malade ne reconnaît avoir éprouvé qu'une amélioration très peu appréciable.

Le 16 juin, nous examinons le malade. Sa tension est de 23 au sphymo-manomètre.

Mêmes symptômes. Les accès angineux surviennent de préférence le matin.

Nous donnons le tétranitrol pendant six jours, par comprimés de 0,01 centigramme : six par jour. Le malade accuse l'augmentation de l'urine et la cessation des crises. Mais en même temps, il se plaint de céphalée.

Nous arrêtons la médication et nous recommençons au bout de quelques jours avec des comprimés de 0,005 milligr. Cette fois, nous pouvons suivre de près le malade, et constater que l'abaissement de la tension qui se produit une heure environ après l'emploi du médicament (l'aiguille du sphymo-manomètre tombe de 23 à 20), atteint son maximum au bout de deux heures, tension : 19) et que quatre heures après la tension n'est pas encore revenue au taux habituel. Cette fois, pas d'intolérance; le premier jour de l'emploi, augmentation de la quantité d'urine émise. Avant l'administration du médicament, le malade émet 1,800 gr. d'urine dans les vingt-quatre heures, 2,800 gr. dans les vingt-quatre heures qui suivent l'emploi du médicament. Cette augmentation ne dure pas, d'ailleurs, et la quantité d'urine émise revient rapidement au taux habituel.

Les pulsations ont augmenté de fréquence : de 95 elles se sont élevées à 100 et 110. Au bout d'un ou deux jours également le pouls diminue de fréquence.

La tension reste à 19 ou 20.

Pas de céphalée. Le malade ne ressent plus que rarement quelques crises dans la journée. Les crises du matin persistent, mais sont calmées par des inhalations.

A plusieurs reprises, nous interrompons, puis reprenons la médication. Avec chaque reprise coïncident les phénomènes signalés plus haut. Nous avons essayé des comprimés dosés à 0,001 milligr. Les résultats ne sont pas assez nets pour persis-

ter dans leur emploi. A chaque interruption du traitement, le malade a réclamé la reprise de la médication par le tétranitrol.

OBSERVATION II

(Service de M. LYONNET, Antiquaille.)

ARTÉRIO-SCLÉROSE

Jean-Louis D..., 58 ans, boucher, entré le 17 mai 1901.

Son père était alcoolique, il est mort d'une affection indéterminée. Sa mère est morte d'une cardiopathie. Il a deux sœurs et un frère bien portants. Il est marié, sa femme est bien portante, a trois enfants, tous trois en bonne santé; en a eu un mort de méningite à l'âge de deux ans. Sa femme n'a pas eu de fausse couche. Pas de syphilis. Alcoolisme assez marqué. Pas d'impaludisme. Excellente santé habituelle. Il est fort et robuste. Aucune maladie dans les antécédents.

Le début de l'affection actuelle a eu lieu, il y a dix-huit mois. Le malade, qui souffrait de maux de tête assez fréquents, quoique légers, vit survenir brusquement une céphalée violente, accompagnée de vomissements, cette céphalée occupant la tête tout entière, sans prédominance pour un côté. En même temps, troubles très accusés de la vue. Amblyopie.

Aucun phénomène paralytique ou convulsif. Il fut conduit à l'hôpital Saint-Joseph, où il fut soigné par M. Clément : Sangsues aux mastoïdes, glace sur la tête, sinapismes aux membres inférieurs. Iodure et bromure pendant un an. Guérison à peu près complète.

Cependant la céphalée a persisté, quoique moins violente, seul symptôme, avec vertiges et épistaxis assez fréquents. L'appétit est conservé ainsi que les forces. Etat général excellent. Faciès rouge, congestionné.

Poumons normaux.

Au cœur, pas de dilatation, ni d'hypertrophie appréciables.

La pointe bat dans le cinquième espace, un peu en dedans du mamelon.

L'impulsion cardiaque, le choc de la pointe ne paraissent pas exagérés.

A l'auscultation, rien de bien spécial, sauf l'éclat particulier du premier bruit à la pointe. Le deuxième bruit est normal. Léger retentissement du second bruit aortique à la base.

Le pouls a une tension très élevée. Fréquence: 80 pulsations. Amplitude forte.

Le foie et la rate sont de volume normal.

Rien dans les organes des sens.

La température ne dépasse pas 37°.

Quant aux urines, on trouve :

Volume total : 1.100 gr.

D. : 1018.

Urée : 17 gr. par litre. 18,7 par 24 heures.

Le 23 mai, on essaie le tétranitrol pendant trois jours de suite.

Le 23, la pression est de 26.

Le 24, elle est de 22,5.

Le 26, on arrête le tétranitrol. Le malade, dont la céphalée, les vertiges et les troubles visuels ont été considérablement amendés, se trouve de nouveau fatigué au bout de quelques jours et demande lui-même la reprise du traitement.

L'analyse d'urine, faite pendant les trois jours du traitement par le tétranitrol, donne les résultats suivants :

Vol. : 2.000 gr.

D. : 1.007.

Urée ; 9 gr. par litre ; 18 gr. par 24 heures.

Le 2 juin, la pression est de 26. On reprend la médication interrompue, la pression tombe à 22. Le malade est très notablement amélioré. Une seconde analyse d'urine donne des résultats sensiblement analogues à ceux de la précédente.

OBSERVATION III

(Empruntée au *Bulletin Médical*, n° 42, 1901.)

RELATION D'UN CAS RAPPORTÉ A L'ACADÉMIE ROYALE DE TURIN
(SÉANCE DU 17 MAI). — COLIQUES SATURNINES

Il s'agit d'un jeune saturnin qui, en outre de coliques intenses, présentait de la paralysie classique des extenseurs aux membres supérieurs, de la parésie avec atrophie des péroniers, une stomatite intense et une augmentation considérable de la pression sanguine. L'opium et l'atropine, administrées à doses relativement élevées, n'ayant procuré qu'un soulagement insignifiant, on fit ingérer au malade une tablette contenant 0,03 centigr. de tétranitrate d'érythrol. Une heure après, on put constater un abaissement manifeste de la pression artérielle; au bout de deux heures les douleurs cessèrent complètement. Pendant deux jours, la pression sanguine, tout en augmentant progressivement, est restée moins élevée que d'habitude et les douleurs abdominales furent très supportables, puis les coliques reprirent leur intensité première. On administre alors une seconde prise de 0,03 de tétranitrate d'érythrol qui, cette fois, supprima les coliques d'une façon complète et définitive.

Il convient d'ajouter que, dans de pareils cas, on a déjà eu l'idée d'employer le nitrite d'amyle, le nitrite de sodium, la trinitine. Ils ont, d'ailleurs, été abandonnés dans ces cas, leur action sur le spasme vasculaire étant trop transitoire.

OBSERVATION VI

(Personnelle.)

ANÉMIE CÉRÉBRALE PAR SCLÉROSE AORTIQUE AU DÉBUT

M. M..., ancien boucher, à Romenay.

Ce malade, âgé de 71 ans, ne donne que des renseignements vagues sur ses antécédents. Son père est mort, dit-il, d'un coup de sang ; il ne se souvient pas de l'affection à laquelle a succombé sa mère. Il nie tout alcoolisme antérieur, et n'a jamais beaucoup fumé. Pas de syphilis. Il ne se souvient pas d'avoir eu de maladies graves. Il a éprouvé seulement des étourdissements à plusieurs reprises, des vertiges, des syncopes et des troubles de la vue. Dans ces diverses circonstances, le médecin qui l'a soigné a eu recours à la saignée, aux sangsues, aux sinapismes. etc.

Ces derniers temps, ce malade s'est livré à des travaux de culture et s'est beaucoup surmené.

Le 7 juillet, il nous fit appeler pour des vertiges, généralement éprouvés le matin, au moment du lever, par des maux de tête, des troubles visuels caractérisés par de l'amblyopie passagère.

Nous examinons ce malade le jour même d'une syncope survenue le matin au lever. Le malade a le faciès pâle ; il est légèrement abattu.

A l'examen, nous constatons que le cœur, sensiblement normal quant au volume, possède une impulsion plutôt faible ; il y a une matité aortique assez étendue, un léger retentissement du second bruit au foyer aortique ; la pression à ce niveau n'est pas spécialement douloureuse.

Son pouls, dur et tendu, mesure au sphygmo-manomètre 21. Le nombre des pulsations dans la station horizontale est de 80 ; dans la station debout de 83.

Pas de phénomènes douloureux subjectifs au niveau de la région précordiale. Quelquefois, seulement, le malade éprouve

un léger sentiment d'angoisse et de resserrement à ce niveau.

Rien dans les autres appareils. Nous notons cependant un peu de dyspnée.

Nous recommandons au malade, qui se trouve mieux au moment de notre présence, la station horizontale, la tête un peu basse, et nous prescrivons de mesurer la quantité d'urine que le malade va émettre en 24 heures.

Le lendemain, le malade se sentant mieux, veut se lever. Même sensation de vertiges, mêmes éblouissements qui le contraignent à se recoucher.

Cette fois, nous donnons tétranitrol sous forme de comprimés dosés à 0,005 milligr. Une heure après, je prends la tension : l'aiguille du sphygmo-manomètre, qui marquait auparavant 21, marque 19. Le pouls a 95 pulsations.

Les phénomènes de vertiges disparaissent. Le malade sent son cerveau « plus solide ». A l'auscultation, on constate que le cœur a une impulsion énergique, son accélération est évidente.

Deux heures et demie après l'administration du médicament, le soulagement persiste ; l'accélération du pouls est plus manifeste : 105 pulsations à la minute ; le malade sent « battre son sang dans sa tête ». Il n'éprouve, d'ailleurs, aucune céphalée ; trois heures après nouveau comprimé et ainsi de suite. La tension est à 19, mais l'accélération ne se maintient pas intégralement. Vers le soir, 95 pulsations.

Le malade se trouve bien. Le lendemain matin, on constate que la quantité d'urine émise (2.700) l'emporte de 800 grammes sur la quantité émise dans les vingt-quatre heures précédentes.

Le malade s'est levé sans éprouver aucun des accidents qui ont marqué les levers des jours qui ont précédé.

Le malade continue les jours suivants le tétranitrol à la dose de 5 milligrammes toutes les quatre heures. Pas d'intolérance. La tension se maintient entre 18 et 20.

L'amélioration persiste en son entier. Le malade est en même temps soumis à un régime sévère : repos, diminution de la quantité des boissons, etc.

Au bout de quatre jours, il abandonne la médication. Les symptômes n'ont pas réapparu.

Il faut penser, sans doute, dans ce cas, à des accidents sur-

venus après un surmenage assez considérable chez un malade atteint d'artério-sclérose au début. Le tétranitrol a fait disparaître les accidents. Le régime et le repos entretiennent l'amélioration. Le malade va, d'ailleurs, être soumis à la médication iodurée.

OBSERVATION V

(Personnelle.)

Cette observation, très résumée, le temps nous ayant manqué pour insister sur les détails, concerne un malade, ancien fonctionnaire, âgé de 59 ans.

Son affection, qui remonte à un an environ, a présenté des symptômes qui se sont aggravés progressivement jusqu'à ce jour,

Il y a deux mois, ce malade est venu trouver M. Bouveret qui a diagnostiqué : néphrite interstitielle et aortite.

Depuis deux ou trois semaines, son état a empiré rapidement.

Pour soulager les symptômes d'angoisse précordiale du malade, nous lui administrons du tétranitrate d'érytrol, le 16 juillet.

Nous reproduisons les résultats de la médication sans commentaires. Ils sont instructifs à simple vue.

7 h. 1/2 du soir. Tension = 27. Pulsations = 100,

A huit heures, administration d'un comprimé de tétranitrol de 0,01 centigr.

A 8 h. 1/2. Tension = 25.

A 8 h. 3/4. Tension = 25. Pulsations = 100.

A 9 heures. Tension = 23. Pulsations = 100.

A 10 heures, plus de sensation de poids sur la poitrine. Etat calme sans souffrances. Les pulsations sont toujours à 100 par minute.

A 10 h. 1/2. Sommeil.

A 11 heures. Tension = 24. Pulsations = 104. On administre un comprimé de 0,005 milligr.

A 3 heures. Tension = 23. Pulsations = 100. Nouveau sommeil.

On continue l'administration du médicament toutes les 3 heures. L'amélioration persiste.

La sensation de poids précordial et de resserrement n'a pas reparu.

Les urines ne semblent pas modifiées dans leur quantité.

Les exigences de l'impression ne nous ont pas permis de suivre plus longtemps le malade.

CONCLUSIONS

1° La médication vaso-dilatatrice a pris une grande importance en thérapeutique, depuis qu'on en connaît bien les indications et les résultats.

2° Parmi les moyens qu'elle emploie, les nitrites sont les remèdes les plus propres à abaisser rapidement la pression du sang dans le système circulatoire.

3° Le tétranitrate d'érythrol possède, sur les nitrites jusqu'ici employés, la supériorité d'une action plus durable, action qui s'exerce pendant quatre, cinq et six heures après son emploi.

4° Il est particulièrement indiqué dans le traitement des maladies caractérisées par de l'hyperten-

sion, et où il s'agit de maintenir la pression sanguine à un taux voisin de la pression normale.

5° Son emploi ne donne lieu que très rarement à quelques phénomènes d'intolérance. Il s'administre à la dose quotidienne de 0,04 à 0,06 centigr., divisée en doses successives de 0,003 milligr. à 0,01 centigr.

VU :

Le président de la thèse,

H. SOULIER.

VU :

Le doyen,

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 16 juillet 1901.

*Le recteur, président du Conseil
de l'Université,*

G. COMPAYRÉ.

